

Kilka uwag na temat stosowania techniki stymulacji nerwu błędnego w terapii depresji

Some remarks about application of the technique of vagus nerve stimulation in therapy of depression

Tomasz Zyss¹, Piotr Gorczyca², Andrzej Zięba¹, Dominika Dudek¹, Robert T. Hese², Jarosław Sobiś²

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych, Szpital Uniwersytecki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

²Katedra i Oddział Kliniczny Psychiatrii w Tarnowskich Górach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2011; 7, 1: 19–25

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Zyss
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Szpital Uniwersytecki w Krakowie
ul. Kopernika 21 A, 31-501 Kraków
tel. +48 12 424 87 58, faks +48 12 424 87 45
e-mail: mzyss@cyf-kr.edu.pl

Streszczenie

Stymulacja nerwu błędnego (*vagus nerve stimulation* – VNS) jest jedną z kilku fizykalnych metod poddawanych ostatnio badaniom pod kątem ich działania przeciwdepresyjnego. To jedyna metoda, która została oficjalnie dopuszczona jako terapia dodana do stosowania w przypadku przewlekłej i/lub nawracającej depresji.

Praca prezentuje krytyczną – z psychiatrycznego punktu widzenia – analizę kilku wybranych cech stymulacji VNS. Metoda VNS praktycznie nie została przebadana eksperymentalnie na zwierzęcych modelach depresji. Doznania sensoryczne związane z płynięciem prądu pozwalają pacjentowi na zorientowanie się, że otrzymuje stymulację prawdziwą. Nieetyczne jest długoterminowe utrzymywanie pacjentów w grupie placebo, tj. z wszczepionym, lecz niepracującym stymulatorem VNS. Większość badań miała charakter obserwacyjny i była przeprowadzona u pojedynczych pacjentów lub w małych grupach chorych. Mało jest natomiast dobrze skonstruowanych badań kontrolowanych z randomizacją.

Dalsze badania nad stosowaniem VNS w terapii depresji wymagają przemyślenia i wprowadzenia nowych procedur badawczych, które niwelowałyby dotychczasowe ułomności metodologiczne.

Słowa kluczowe: stymulacja nerwu błędnego, depresja, analiza krytyczna.

Abstract

Vagus nerve stimulation (VNS) is one of a few physical methods subjected recently to investigations on their antidepressant activity. It is the only method which was officially accepted as add-on therapy for chronic and/or recurrent depressive disorder.

The paper presents a critical (from the psychiatric point of view) analysis of several selected features of VNS. The technique of VNS has not been practically examined in experiments on animal models of depression. Sensory experiences connected with the current flow allow the patient to know if he has received true or sham stimulation. Long-term retention of patients in the placebo group (i.e. with implanted and non-operated VNS stimulator) is unethical. The majority of investigations have an observational character and were made in small groups of patients. The quantity of well-planned randomized investigations is small.

Future investigations on VNS in the therapy of depression require some consideration and introduction of new research procedures, which will be able to restrain hitherto existing methodological disabilities.

Key words: vagus nerve stimulation, depression, critical analysis.

Stymulacja nerwu błędnego (*vagus nerve stimulation* – VNS) jest jedną z 5 nowych fizykalnych technik, które w ciągu minionych 20 lat poddawane są badaniom klinicznym pod kątem ich działania przeciwdepresyjnego. Pozostałymi metodami są: przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (*transcranial magnetic stimulation* – TMS), wstrząsy magnetyczne (*magnetic seizure therapy* /

magnetoconvulsive therapy – MST/MCT), głęboka stymulacja mózgu (*deep brain stimulation* – DBS) oraz przezczaszkowa stymulacja stałoprądowa (*transcranial direct current stimulation* – tDCS) (Berney i Vingerhoets 2005; Fitzgerald 2008; Kennedy i Giacobbe 2007; Marangell i wsp. 2007).

Początkowo większość z wymienionych technik (VNS, TMS, DBS, tDCS) wykorzystywana

była w diagnostyce lub terapii neurologicznej, dopiero wtórnie została zaadaptowana w psychiatrii (Lisanby 2004).

Technika VNS jest jedyną, którą dopuszczono do stosowania w terapii depresji. Inne techniki

w przypadku zaburzeń depresyjnych nadal mają charakter jedynie eksperymentalny (Eschweiler 2003). Cechy charakterystyczne techniki VNS stosowanej głównie we wskazaniu zaburzeń depresyjnych zostały zebrane w tabeli 1.

Tabela 1. Główne cechy charakterystyczne techniki stymulacji nerwu błędnego (również te nieomówione w tekście) z punktu widzenia stosowania w terapii depresji

Właściwości	Stymulacja nerwu błędnego
główne cechy charakterystyczne	stymulacja słabym zmiennym prądem elektrycznym o przebiegu prostokątnym (do kilku mA) stymulacja nerwu obwodowego stymulacja bez wyzwalania czynności napadowej
sposób działania	bodźce są przenoszone do głębokich okolic mózgowia, które kontrolują nastrój i emocje (stymulacja typu <i>bottom-up</i>)
skuteczność przeciwdepresyjna	potwierdzona w badaniach u ponad 4 tysięcy pacjentów (brak wystarczającego potwierdzenia tzw. I klasy, tj. w badaniach z randomizacją) większość badań przeprowadzono u pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne szacowana skuteczność: 20–50% przebadane działanie krótko- i długoterminowe dopuszczona przez FDA do stosowania w nawracającej i przewlekłej depresji w Polsce jako metoda w terapii depresji nie jest refundowana
zalety	przez stymulację nerwu obwodowego możliwe jest pobudzenie zarówno głębokich, jak i – wtórnie – powierzchniowych struktur korowych mózgowia nie wymaga wcześniejszej diagnostyki (czynnościowych badań neuroobrazowych) mającej na celu lokalizację metabolicznie zaburzonych struktur mózgowia jest stosowana głównie w warunkach ambulatoryjnych pacjent (z depresją) nie musi pamiętać o włączaniu i wyłączeniu urządzenia zmniejsza konieczność podwyższania dawki leków i/lub dokonywania zmiany leków na inne (? , wymaga dalszych badań) nie prowadzi do zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzeń hormonalnych, zwiększenia masy ciała, zaburzeń seksualnych itp.
wady	mała do średniej skuteczność średnia dostępność – warunkowana ceną oraz nastawieniem pacjenta średnia inwazyjność – wymaga wykonania zabiegu chirurgicznego w obrębie obwodowego układu nerwowego mało „odwracalna” – wymaga ponownego zabiegu celem eksplantacji stymulatora podwyższone ryzyko w przypadku dekompensacji psychotycznej brak opracowanych kryteriów psychiatrycznych kwalifikujących do usunięcia stymulatora objawy niepożądane są sumą objawów niepożądanych związanych z samą VNS oraz towarzyszących prowadzonej nadal farmakoterapii
efekt rozniecania (<i>kindling</i>)	potencjalnie pewne/spore ryzyko wymaga dalszych badań – zarówno na modelach zwierzęcych, jak i u człowieka
problemy badawcze	inwazyjność metody wymusza przeprowadzanie badań bardziej długo- niż krótkoterminowych istotne problemy związane z zakończeniem terapii (decyzja pacjenta, pojawienie się objawów niepożądanych lub przeciwwskazań) – wymagające operacyjnego usunięcia stymulatora brak możliwości zapewnienia w badaniach klinicznych warunków choćby pojedynczo ślepej próby mało poznane optymalne parametry stymulacji wewnętrzna sprzeczność między zalecanym stosowaniem metody VNS w przypadku niezbyt nasilonych depresji a inwazyjnym charakterem metody sugerującym konieczność jej stosowania dopiero po wyczerpaniu możliwości innych nieinwazyjnych lub mniej inwazyjnych metod terapii
badania eksperymentalne na zwierzętach	technika bardzo słabo przebadana w zwierzęcych modelach depresji: jedno opublikowane badanie na zwierzęcym modelu depresji
problemy etyczne	metoda średnio inwazyjna – zabieg chirurgiczny w obrębie obwodowego układu nerwowego problem z wycofaniem się pacjenta z dalszego udziału w badaniu nieetyczne przeprowadzanie długoterminowej obserwacji przy wyłączonym stymulatorze (warunek prawdziwego placebo)
koszty	na poziomie umiarkowanym (zabieg chirurgiczny + stymulator wymieniany co kilka lat + aparatura kontroli pracy stymulatora) + koszty nadal prowadzonej farmakoterapii
zalecenia WFSBP	metoda zalecana do stosowania u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami depresyjnymi z ekstremalnie wysoką opornością na leczenie, u których zawiodły trzy wcześniej zastosowane formy terapii (uwaga: żadną z tych nieefektywnych metod nie muszą być zabiegi EW)

Liczne publikacje prezentują zalety techniki VNS (George i wsp. 2005; Marangell i wsp. 2002, 2008; Nahas i wsp. 2005; Nierenberg i wsp. 2008; Rush i wsp. 2000, 2005a, 2005b, Sackeim i wsp. 2001; Schläpfer i wsp. 2008). Autorzy niniejszej pracy chcieliby zaprezentować kilka uwag krytycznych w zakresie terapeutycznego stosowania VNS w psychiatrii.

Dotychczasowa ocena skuteczności stymulacji nerwu błędnego

Istnieją istotne kontrowersje dotyczące udzielenia przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (*Food and Drug Administration* – FDA) zgody na zastosowanie techniki VNS w leczeniu zaburzeń depresyjnych (Fink 2009). Wydała ona bowiem zgodę pomimo negatywnego stanowiska komitetu badającego efektywność VNS. Główny zarzut stawiany dotychczasowym badaniom klinicznym nad VNS w depresji brzmiał, iż badania te miały charakter kazuistyczny lub przeprowadzono je na względnie mało licznych grupach pacjentów. Ponadto większość badań miała charakter otwarty i obserwacyjny, tj. nie były one przeprowadzone z randomizacją, a przede wszystkim bez zachowania warunków kontrolnych – wymaganych w badaniach lekowych (bez kontroli z placebo – patrz poniżej).

Metaanalizy badań klinicznych wykazują (Daban i wsp. 2008), iż terapia dodana VNS jest najbardziej skuteczna w przypadku zaburzeń depresyjnych z niezbyt nasiloną opornością na leczenie oraz o umiarkowanym nasileniu objawów. Dlatego też zaleca się stosowanie VNS w jednym ze środkowych, a nie ostatnich, etapów terapii. Tego rodzaju konstatacja wydaje się jednak mało spójna z ogólnymi właściwościami techniki VNS. Gdy zaburzenia depresyjne nie mają dużego nasilenia ani szczególnie przewlekłego przebiegu, łatwiej jest podjąć decyzję o kolejnej zmianie leków (stosowanych w nowych kombinacjach czy w połączeniu z substancjami potencjalizującymi), niż kierować pacjenta do inwazyjnego i trudno odwracalnego zabiegu implantowania stymulatora do VNS.

Kolejnym zarzutem podnoszonym w stosunku do badań nad VNS jest brak właściwych kryteriów doboru pacjentów. O'Reardon i wsp. (2006) wykazali, iż jedynie ok. 1/3 pacjentów kwalifikowanych do VNS było wcześniej poddanych zabiegom elektrowstrząsowym (EW) – klasycznej (wysokie skutecznej i dość bezpiecznej) metodzie fizykalnego leczenia zaburzeń depresyjnych. Sytuacja ta ponownie skłania do zastanowienia się nad rzeczywistym miejscem

terapii VNS w całościowym planie terapeutycznym zaburzeń depresyjnych. Po co stosować u pacjenta metodę VNS, która jest bardziej inwazyjna i mniej skuteczna niż EW, skoro EW są istotnie łatwiejsze do zastosowania?

Podobnie niejednoznaczne okazują się zalecenia grupy roboczej Światowej Federacji Towarzystw Psychiatrii Biologicznej WFSBP (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry*) (Schlaepfer i wsp. 2010). Z jednej strony VNS uznano za metodę zalecaną do stosowania u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami depresyjnymi z ekstremalnie wysoką opornością na leczenie, u których zawiodły 3 wcześniej stosowane formy terapii. Z drugiej jednak strony żadną z tych wcześniejszych nieskutecznych metod nie musiały być zabiegi EW.

Następnym kontrowersyjnym zagadnieniem z punktu widzenia oceny skuteczności VNS jest brak w długotrwałych badaniach właściwej grupy kontrolnej, która otrzymywałaby stymulację rzekomą (potwierdzenie pierwszego stopnia – *class I evidence*) (Bajbouj i wsp. 2010). Zwykle 3 miesiące po wszczęciu (okres badania ostrego, krótkoterminowego) pacjenci, którzy dotychczas nie byli poddani stymulacji, zaczynają otrzymywać stymulację prawdziwą. W badaniach długotrwałych miejsce grupy poddawanej stymulacji rzekomej zajmują zwykle grupy niezrandomizowane, bez wszczępionego i włączonego stymulatora, otrzymujące zwyczajową farmakoterapię w trybie TAU (*treatment as usual*). Święcicki (2007) dwukrotnie podniósł w swej pracy etyczny problem związany z długotrwałym prowadzeniem badań kontrolowanych nad VNS, który wydaje się główną przyczyną braku jednoznacznego potwierdzenia długotrwałej skuteczności przeciwdepresyjnej terapii VNS. Cele poznawcze oraz kryteria stosowane w przypadku tzw. badań lekowych nie są wystarczającą przesłanką do poddania chorego z depresją zabiegowi implantacji stymulatora służącego do VNS, który pozostawałby przez 1–2 lata wyłączony, a tylko w ten sposób można by pozyskać dane kliniczne z prawdziwej kontrolnej grupy placebo. Nie należy bowiem wykluczać, iż początkowa skuteczność VNS może być skutkiem szeregu niespecyficznych czynników medycznych i psychologicznych związanych ze skomplikowanym armamentarium techniki VNS.

Objawy niepożądane stymulacji nerwu błędnego

Podnoszoną w licznych pracach klinicznych oraz poglądowych (Carpenter i wsp. 2003;

Corcoran i wsp. 2006; George i wsp. 2000a, 2000b, 2000c; Hotujac i Kuzman 2008; Sackeim i wsp. 2009) zaletą stymulacji VNS ma być brak objawów niepożądanych oraz ograniczeń związanych z farmakoterapią (niekorzystny wpływ na funkcje poznawcze, układ hormonalny, funkcje seksualne itp.). Występujące w trakcie terapii VNS działania niepożądane uznaje się za dobrze tolerowane przez pacjentów. Wyróżnia się przy tym objawy uboczne wczesne i późne oraz związane z zabiegiem chirurgicznym i samą stymulacją. Do objawów ubocznych związanych z nadmiernym pobudzaniem nerwu błędnego należą: czkawka, nudności, drżenia mięśniowe w obrębie szyi i twarzoczaszki. Wymienione objawy mogą być opanowane przez zmniejszenie amplitudy stymulującego prądu. Obecnie nie wiadomo jeszcze, w jaki sposób amplituda stymulacji przekłada się na ostateczny efekt kliniczny, tu: przeciwdepresyjny.

Powyższe twierdzenie o zaletach techniki VNS związanych z niewielką liczbą objawów ubocznych jest jednak niepełne. Stymulacja nerwu błędnego to – jak dotąd – postać terapii dodanej (*add-on*), tzn. nie stosuje się jej samodzielnie. Inaczej mówiąc – oprócz stymulacji VNS pacjent kontynuuje stosowanie farmakoterapii (dotychczas nie udało się znaleźć wystarczająco silnego potwierdzenia, iż VNS pozwala na zmniejszenie dawek stosowanych dotychczas leków, a nawet je odstawić). Dlatego też pacjent leczony techniką VNS jest narażony nie tylko na działania niepożądane typowe dla stosowanej farmakoterapii, lecz także na objawy uboczne, powikłania czy ograniczenia związane z implantacją oraz pracą całego systemu VNS.

Bezpieczeństwo techniki i jej tolerancja zdają się mieć drugorzędne znaczenie w sytuacji niezbyt wysokiej skuteczności terapii VNS.

Przeciwwskazania do stymulacji nerwu błędnego

Przeciwwskazania do terapii VNS są nieliczne, należy do nich np. wcześniejsze uszkodzenie lewego nerwu błędnego (np. po wagotomii przeprowadzonej z powodu choroby wrzodowej). Pacjenci po implantacji stymulatora VNS nie powinni być poddawani zabiegom diatermii, gdyż fale tam wykorzystywane mogą uszkodzić elektronikę stymulatora oraz doprowadzić do poparzeń w miejscu wszczepienia (Sackeim 2004).

Ansari i wsp. (2007) wymienili kilkanaście przeciwwskazań względnych, w przypadku których przy kwalifikacji do VNS zalecana jest

szczególna ostrożność (rozważenie relacji korzyści do zagrożeń). Należą do nich również zaburzenia natury psychiatrycznej, m.in.:

- epizod atypowej dużej depresji lub depresji psychotycznej (z objawami psychotycznymi),
- depresja popsychotyczna, depresja w przebiegu zaburzeń schizofrenicznych, inne psychozy, choroba afektywna dwubiegunowa z szybką zmianą faz w wywiadzie, zaburzenia afektywne u osób z osobowością *borderline*,
- nasilone myśli samobójcze, deklaracje samobójcze, próby samobójcze w wywiadzie,
- nadużywanie alkoholu lub innych substancji psychoaktywnych.

Wprawdzie w momencie włączania pacjenta do terapii VNS wymienione względne przeciwwskazania mogą nie być obecne, ale ryzyko ich wystąpienia u pacjenta (przynajmniej u części z nich) ze „zwykłą” depresją jest istotnie wyższe niż u chorych neurologicznych z padaczką.

Nie ma w literaturze opracowanych algorytmów dotyczących psychiatrycznych wskazań do eksplantacji stymulatora VNS. Znaleźć można wprawdzie opisy ujawnienia się dekompensacji psychotycznej u chorych z implantowanym stymulatorem VNS, która była skutecznie leczona farmakologicznie (oraz z wyłączeniem pracy stymulatora) (Keller i Lichtenberg 2008; Adán i wsp. 2005). Nie wiadomo jednak, jak długo należy odczekać z kolejnym uruchomieniem stymulacji? Czy należałoby wówczas zmienić parametry stymulowania, czy też kontynuować z poprzednimi ustawieniami? Ile razy (2, 3, 4) trzeba by stwierdzić koincydencję pogorszenia klinicznego z włączeniem stymulatora, aby zdecydować o konieczności jego eksplantowania?

Pewnym zagrożeniem wydaje się podjęcie z pobudek psychotycznych próby samoeksplantowania stymulatora przez pacjenta. Na razie tego rodzaju wydarzenie nie było jeszcze raportowane w literaturze medycznej.

Zasadniczo pacjent z depresją powinien dysponować magnesem do uruchamiania i zatrzymywania pracy stymulatora, głównie do wykorzystania w drugim z podanych celów (np. przy wystąpieniu nasilonych objawów ubocznych związanych z samą stymulacją). Jak podano powyżej, pacjent z padaczką może wykorzystać magnes do dodatkowego załączenia pracy stymulatora w razie wystąpienia objawów aury. W przebiegu depresji nie istnieje jednak odpowiednik objawów aury. Brakuje badań klinicznych nad występowaniem wśród pacjentów psychiatrycznych zjawiska dodatkowego włączania pracy stymulatora VNS na kształt uzależnienia psychicznego.

Problemy z placebo i zapewnieniem warunków ślepej próby

Analiza literatury poświęconej badaniom nad techniką VNS pozwala na zidentyfikowanie problemu metodologicznego związanego z zapewnieniem warunków ślepej próby (George i wsp. 2005; Marangell i wsp. 2002, 2008; Nierenberg i wsp. 2008; Rush i wsp. 2000, 2005a), co jest istotnym warunkiem koniecznym badań klinicznych nad nowymi lekami.

Pacjenci zrandomizowani do właściwej grupy badawczej otrzymują aktywną, czynną stymulację VNS, podczas gdy grupa kontrolna (leczenie symulowane – grupa placebo) nie jest poddawana stymulacji VNS (stymulator ustawiony na generowanie impulsów o amplitudzie 0 mA). Zwykle w ciągu pierwszych dwóch tygodni po operacji żaden pacjent nie otrzymuje stymulacji VNS i jest wcześniej poinformowany o tym, że stymulacja czynna może być przeprowadzana lub też nie. Opisaną sytuację określa się badaniem z pojedynczą ślepą próbą (pacjent nie wie, jakiej formie stymulacji jest poddawany: prawdziwej czy rzekomej, natomiast wie to lekarz oceniający). Wyniki uzyskane w tym okresie mają służyć jako kontrolne dla efektu samego zabiegu chirurgicznego i możliwego efektu placebo.

Dwa tygodnie po zabiegu implantacji stymulator VNS jest uruchamiany – głównie przez stopniowe podwyższanie parametrów stymulacji (przede wszystkim natężenia) aż do poziomu tolerowanego bez dolegliwości dla pacjenta. Pacjent nie jest jednak informowany o rozpoczęciu aktywnej stymulacji. Faza ta trwa kolejne 2 tygodnie. Ustalono w tym czasie parametry stymulacji pozostają niezmiennione (wyjątkiem jest wystąpienie nasilonych objawów niepożądanych, które skutkują przynajmniej koniecznością zmniejszenia intensywności parametrów stymulacji) przez kolejne ok. 8 tygodni eksperymentu klinicznego, który określany jest ostrą (wczesną) fazą badania.

Przytoczony powyżej termin „poziom tolerowany bez dolegliwości” oznacza, iż chory wprawdzie czuje, kiedy zaczyna się aktywna faza stymulacji, lecz nie wywołuje ona u niego dyskomfortu, który byłby nie do wytrzymania. Inaczej mówiąc, w tej fazie badania pacjent poddawany stymulacji prawdziwej nie ma większej trudności, aby zorientować się, w której grupie (właściwej czy też kontrolnej) się znalazł. Głównym markerem orientującym jest wrażenie sensoryczne odczuwa-

ne w czasie pracy stymulatora i zanikające po wyłączeniu stymulacji. Należy przyjąć, że skoro u ponad 50% pacjentów poddawanych terapii VNS występuje objaw uboczny w postaci zmiany (tembru) głosu, to samo wrażenie sensoryczne stymulacji musi być odczuwane przez (prawie) wszystkich chorych. Tym samym nie ma możliwości zapewnienia warunków przynajmniej pojedynczo ślepej próby, nie mówiąc o podwójnym zaślepieniu badania będącym warunkiem koniecznym klinicznych badań tzw. lekowych, kiedy to pacjent nie ma możliwości zorientowania się, do której grupy został przydzielony.

Z materiałów technicznych producenta stymulatorów VNS (2007) wynika, iż procedura adiustacji parametrów stymulacji polega na takim ich dobraniu, aby pacjent odczuwał drażnienie płynącego prądu, ale nie był on dla niego (zbyt) uciążliwy (nie wywoływał dolegliwości bólowych lub innych objawów ubocznych). Stymulacja podprogowa nerwu błędnego, tj. niewywołująca wrażenia sensorycznego, nie wydaje się wystarczająco silna, aby wywołać odpowiednie pobudzenie w obrębie struktur mózgowia (jąder tego nerwu i powiązanych z nim okolic kontrolujących emocje i nastrój).

Według materiałów technicznych producenta (Cyberonics 2007) nieodczuwanie przez pacjenta stymulacji jest zwykle przesłanką złej pracy stymulatora (zużyte baterie, przerwanie ciągłości przewodu doprowadzającego, uszkodzenie stymulatora). W piśmiennictwie można znaleźć opis kazuistyczny pacjentki, która w wyniku wyczerpania się baterii stymulatora przestała odczuwać stymulację VNS, czemu towarzyszyło nasilenie się objawów depresji (Martinez i Zboyan 2006).

Ponieważ stymulacja VNS nie trwa ciągle, ale jest przeprowadzana przez kilkanaście czy kilkadziesiąt sekund z kilkudziesięciominutowymi interwałami, raczej nie jest możliwe, aby pacjent z czasem przyzwyczaił się do stymulacji i przestał ją odczuwać. Dodatkowe włączanie i wyłączanie stymulatora za pomocą magnesu może pomóc się zorientować pacjentowi, czy stymulator jest sprawny i pracuje.

Opisane powyżej wątpliwości w zakresie metodologii badań nad techniką VNS stawiają pod znakiem zapytania rzetelność wyników dotychczasowych badań klinicznych (zarówno tych nad działaniem przeciwdepresyjnym, jak i tych wcześniejszych – nad skutecznością przeciwpadaczkową), które były określone terminem kontrolowanych i przeprowadzanych w warunkach zaślepienia.

Problem kosztów

Ostatnim, ale nie najmniej ważnym, czynnikiem ograniczającym rozpowszechnienie stosowania techniki VNS są jej wysokie koszty (Sackeim i wsp. 2001) związane z ceną pojedynczego stymulatora (w Polsce jest to kilkadziesiąt tysięcy złotych), operacji chirurgicznej (kilka tysięcy złotych) oraz całego osprzętu elektronicznego (w tym głowicy komunikującej się ze stymulatorem i pozwalającej na zmianę ustawienia parametrów stymulacji). Koszty terapii VNS należy zsumować z kosztami w dalszym ciągu prowadzonej farmakoterapii. Stąd też, dopóki technika VNS nie stanie się metodą refundowaną przez NFZ, nie będzie mogła być powszechnie stosowana u polskich pacjentów z depresją.

Dotychczas w Polsce – w ramach eksperymentu klinicznego – terapii VNS poddanych zostało 2 pacjentów (Araszkiewicz 2011).

Wnioski

W sytuacji, gdy ok. 1/3 pacjentów z depresją – ciężkim zaburzeniem psychicznym, które niekiedy na wiele miesięcy wyłącza pacjenta z normalnego funkcjonowania i prowadzi do istotnej inwalidyzacji – nie reaguje na leczenie farmakologiczne, duże znaczenie ma poszukiwanie nowych metod terapeutycznych, w tym również fizycznych. Po dekadzie badań nad przeciwdepresyjnym działaniem techniki VNS oprócz opinii hurraoptymistycznych możliwe jest sformułowanie kilku uwag krytycznych. Nie mają one jednak na celu zanegowania sensowności dalszego wykorzystywania VNS w podanym wskazaniu, ale pobudzenie do zastanowienia się i opracowania lepszych algorytmów i procedur badania tej metody.

Praktycznie niewykorzystane – jak do tej pory – są możliwości przebadania VNS na zwierzęcych modelach depresji.

Najważniejszą trudnością identyfikowaną przez autorów niniejszego opracowania jest zapewnienie w badaniach klinicznych warunków ślepej próby.

Mimo podniesionych uwag rzeczywiste i potencjalne korzyści stosowania VNS sugerują konieczność kontynuowania badań nad skutecznością i bezpieczeństwem stymulacji VNS w terapii depresji.

Piśmiennictwo

- Adán J, Escosa M, Ayuso-Mateos JL. Vagus nerve stimulation and psychosis. A single case report. *Actas Esp Psiquiatr* 2005; 33: 130-134.
- Ansari S, Chaudhri K, Al Moutaery KA. Vagus nerve stimulation: indications and limitations. *Acta Neurochir Suppl* 2007; 97: 281-286.
- Araszkiewicz A. Wyniki leczenia lekoopornej depresji poprzez stymulację lewego nerwu błędnego – opis dwóch przypadków. Praca niepublikowana, 2011.
- Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 273-281.
- Berney A, Vingerhoets F. Novel brain stimulation techniques: therapeutic perspectives in psychiatry. *Rev Med Suisse* 2005; 1: 2162-2164, 2166.
- Carpenter LL, Friehs GM, Price LH. Cervical vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression. *Neurosurg Clin N Am* 2003; 14: 275-282.
- Corcoran CD, Thomas P, Phillips J, O'Keane V. Vagus nerve stimulation in chronic treatment-resistant depression: preliminary findings of an open-label study. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 282-283.
- Cyberonics. Physician's Manual, VNS therapy & Depression Patient's Manual For Vagus Nerve Stimulation with the VNS Therapy System. Cyberonics. Huston, 2007. <http://www.vnstherapy.com/manuals/>
- Daban C, Martinez-Aran A, Cruz N, Vieta E. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2008; 110: 1-15.
- Eschweiler GW. Die Vagusnervstimulation (VNS) bei therapieresistenter Depression und anderen psychischen Störungen. W: Eschweiler GW, Wild B, Bartels M (red.). *Elektromagnetische Therapien in der Psychiatrie. Elektrokrampftherapie (EKT), transkranielle Magnetstimulation (TMS) und verwandte Verfahren*. Steinkopff, Darmstadt 2003; 250-264.
- Fink M. *Electroconvulsive therapy. A guide for professional and their patients*. Oxford University Press, Oxford 2009.
- Fitzgerald P. Brain stimulation techniques for the treatment of depression and other psychiatric disorders. *Australas Psychiatry* 2008; 16: 183-190.
- George MS, Nahas Z, Bohning DE, et al. Vagus nerve stimulation: a new form of therapeutic brain stimulation. *CNS Spectr* 2000a; 5: 43-52.
- George MS, Sackeim HA, Rush AJ, et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000b; 47: 287-295.
- George MS, Sackeim HA, Marangell LB, et al. Vagus nerve stimulation. A potential therapy for resistant depression? *Psychiatr Clin North Am* 2000c; 23: 757-783.
- George MS, Rush AJ, Marangell LB, et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 364-373.
- Hotujac L, Kuzman MR. Vagus nerve stimulation in the treatment of pharmacoresistant depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008; 29 Suppl. 1: 133-146.
- Keller S, Lichtenberg P. Psychotic exacerbation in a patient with seizure disorder treated with vagus nerve stimulation. *Isr Med Assoc J* 2008; 10: 550-551.
- Kennedy SH, Giacobbe P. Treatment resistant depression – advances in somatic therapies. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19: 279-287.
- Lisanby SH. Brain stimulation in psychiatric treatment. Review of psychiatry. Vol. 23. American Psychiatric Press Inc., Washington–London 2004.
- Marangell LB, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for major depressive episodes: one year outcomes. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 280-287.

22. Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H. Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116: 174-181.
23. Marangell LB, Suppes T, Zboyan HA, et al. A 1-year pilot study of vagus nerve stimulation in treatment-resistant rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 183-189.
24. Martinez JM, Zboyan HA. Vagus nerve stimulation therapy in a patient with treatment-resistant depression: a case report of long-term follow-up and battery end-of-service. *CNS Spectr* 2006; 11: 143-147.
25. Nahas Z, Marangell LB, Husain MM, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation (VNS) for treatment of major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1097-1104.
26. Nierenberg AA, Alpert JE, Gardner-Schuster EE, et al. Vagus nerve stimulation: 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008; 64: 455-460.
27. O'Reardon JP, Cristancho P, Peshek AD. Vagus nerve stimulation (VNS) and treatment of depression: to the brainstem and beyond. *Psychiatry* 2006; 3: 54-63.
28. Rush AJ, George MS, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 276-286.
29. Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005a; 58: 347-354.
30. Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry* 2005b; 58: 355-363.
31. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 713-728.
32. Sackeim HA. Vagus Nerve Stimulation. W: Lisanby SH (red.). *Brain stimulation in psychiatric treatment. Review of psychiatry*. Vol. 23. American Psychiatric Press Inc., Washington-London 2004; 99-142.
33. Sackeim HA, Brannan SK, Rush AJ, et al. Durability of antidepressant response to vagus nerve stimulation (VNS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 817-826.
34. Schlaepfer TE, Frick C, Zobel A, et al. Vagus nerve stimulation for depression: efficacy and safety in a European study. *Psychol Med* 2008; 38: 651-661.
35. Schlaepfer TE, George MS, Mayberg H. WFSBP Guidelines on brain stimulation treatments in psychiatry. *World J Biol Psychiatry* 2010; 11: 2-18.
36. Świącicki Ł. Stymulacja nerwu błędnego – obiecująca propozycja w terapii depresji lekoopornej? *Psychiatria* 2007; 4: 119-123.